

SOURCE: (C) WPI / DERIVENT

AN : 74-16200V 009!

MC : B07-A01 C07-A01

PN : JP48091058 A 731127 DW7409

Best Available Copy

PR : JP720024863 720310

PA : (YOSH/) YOSHINA S

TI : 3,4-Diphenyl-5-nitro-2-furans prepn - by nitrating
3,4-diphenyl-2-furans followed by hydrolysis

AB : J48091058 The title compds. (I) are prepd. by nitrating 3,4-diphenyl-2-furans (II) followed by hydrolysing the inter. (III) where R11, R12 = H, alkyl, or alkoxy; R21 = formyl, protected formyl or protected carboxyl; R22 = protected carboxyl or formyl; R23 = carboxyl or formyl; R31, R32 = H or NO2. In an example 25g. II (R11 = R12 = H, R21 = =CO2Me) in Ac2O was treated with 153g. Ac2O and 93g. fuming HNO3 at -25 degrees to give 16.2g III (R22 = CO2Me R31=R32=H, other symbols at the same as before) 8g of which hydrolysed with 2.5% NaOH to give 7g I (R23 = CO2H other symbols the same as before). Similarly prepd. were the following I (R11 and R12 given; R31 = R32 = H and R23 = CHO throughout) H,H; 4-OMe, 4-OMe.

AL

THIS PAGE BLANK (USPTO)

57 (2)

に説明

の製法:

9. (Q.1

(DE/F)

。加え

0 或に

モル)

でに加

し、水

ナトリ

放置し、

ールよ

目的物



特 許 願 (E)

昭和47年3月10日

① 日本国特許庁 公開特許公報

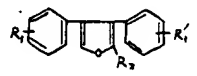
①特開昭 48-91058
④3公開日 昭48.(1973)1127
②特願昭 47-24863
②出願日 昭47.(1972)3.10
審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号 ⑤2日本分類
6563 44 16 E311

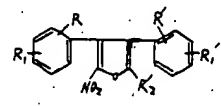
特許庁長官 井 土 武 久 殿
1. 発明の名称
3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン
誘導体の製造法
2. 発明者
特許出願人と同じ
3. 特許出願人
住所 名古屋市昭和区島田一ツ山1-58
氏名 吉 名 重 多 賀
4. 添附書類
(1) 明 細 書 1通
(2) 願 書 副 本 1通

47 024863

明 細 書

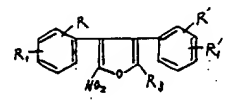
1. 発明の名称
3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン誘導体の製造法
2. 特許請求の範囲
一 般 式

(式中、R₁およびR₂は同一または異なる水素原子、
低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、
R₃はホルミル基、または保護されたカルボキシ
ル基あるいはホルミル基を意味する。)
で表わされる3, 4-ジフェニル-2-フラン誘導
体をニトロ化する

一 般 式



(式中、R₁、R₂は前掲と同じであり、R₃、R₄

は同一または異なる水素原子またはニトロ基を、
R₅は保護されたカルボキシル基あるいはホル
ミル基を意味する。)
で表わされる化合物となり、ついで加水分解する
ことを特徴とする一般式

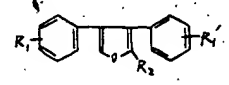


(式中、R、R'、R₁、R₂は前掲と同じものを意味
し、R₃はカルボキシル基またはホルミル基を意
味する。)

で表わされる3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-
フラン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



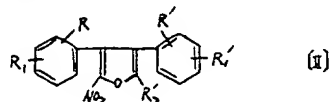
(I)

(式中、R₁およびR₂は同一または異なる水素原子、
低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、

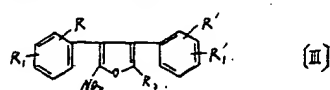
over

R_1 はホルミル基、または保護基付カルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。)
 代表される3,4-ジフェニル-2-フラン誘導体をニトロ化し

一般式



(式中、 R_1 , R_2 は前掲と同じものであり、 R , R' は同一または異なる水素原子またはニトロ基を、 R_3 は保護基付カルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。)
 代表される化合物となし、ついで加水分解することと特徴とする一般式



(式中、 R , R' , R_1 , R_2 は前掲と同じものを意味し、 R_3 はカルボキシル基またはホルミル基を

(式中、 R , R' , R_1 , R_2 は前掲と同じものを意味する。)

代表されるニトロ化反応中間体が副生することがあるが、この化合物は、ビリジンの如き塩基、または酢酸カルウム、酢酸ナトリウム等の塩基性塩存在下室温から沸騰の温度で処理することにより、容易に(II)が得られる。この際用いる溶媒としてはビリジン、あるいはエタノール、メタノールの如きアルコール類、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの如きエーテル類、または水等が一般に好ましく用いられる。

またニトロ化の際、濃硫酸を共存せよと30℃のフェニル環をニトロ化することもある。 R_1 がホルミル基である一般式(II)の化合物はニトロ化剤すなわち無水酢酸により、該ホルミル基はジアセトキシメチル基の形で保護される。

なお(II)と(III)の化合物をニトロ化反応混合物より分離するには、通常の再結晶法により容易

味する。}

代表される3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン誘導体の製造法に関するものである。

ここで保護基付カルボキシル基、ホルミル基とは例えば、低級アルコキシカルボニル基、1,3-ジオキサラン-2-イル基、あるいはジ(低級アルコキシ)メチル基の如きものである。

本発明によれば、原料(II)を無水酢酸に懸濁し、これに無水酢酸と硝酸との混合物を加えてニトロ化を行ない、ついで、酸または塩基で加水分解することにより、2位にカルボキシル基またはホルミル基の保護基を脱離させることにより、容易に目的化合物(III)を得ることが出来る。

ニトロ化の結果

一般式



に達成することが出来る。

本発明は(II)→(III)の経路とすなわちニトロ化は勿論、(I)→(II)→(III)の経路とすなわちニトロ化を要する場合もある。

かくして得られる目的物(III)は新規化合物であり、抗菌作用と有する医薬、動物薬の重要な中間体として有用である。

次に実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明する。

実施例I

1) ニトロ化工程
 3,4-ジフェニルフラン-2-カルボン酸メチルエステル25gを無水酢酸125gに懸濁し、25℃で攪拌しながら、無水酢酸165gと発煙硝酸13gを加えて攪拌を続ける。滴下終了後、25℃で1時間30分攪拌をストップ、反応液を氷水に注入し、析出した結晶を採取、水洗後室温で減圧乾燥する。粗結晶を乾燥エーテルで洗浄し、不溶物を希アセトンより再結晶すればmp 158~160℃、無色結晶

特開 昭48-91058 (3)

黄色針状品の3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フロ
イン酸20gを得る。mp 257~261°C(分解)。

実施例2.

a)ニトロ化工程

3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)
フラン24gを無水酢酸50mlに懸濁し-30°C~-20°C
に冷却下、別に調整した無水酢酸5gと発煙硝酸
20gとを成る混酸を滴下する。滴下後-20°Cで
2時間反応後、少量の水氷中に注ぎ、10%水酸
化ナトリウム水溶液200mlで中和し、更に重
碳酸ナトリウムを加えて完全に中性にすると結晶
状物質が析出する。これを濾取し、エタノールに
て分別再結晶すればmp 141°C(分解)、無色アリ
ズム品の3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-(1,3-ジオ
キソラン-2-イル)-2-アセトキシ-2,5-ジヒドロ
フラン30gとmp 150°C(分解)、黄色アリズム品の
3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)
-5-ニトロフラン10gを得る。

続いて分別再結晶した3,4-ジフェニル-5-ニ

3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-アセトキシ-2,5-
ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル21
gを得る。これを20倍量の乾燥ピリジンに加
えて室温で溶解し、一夜放置後、冷水に注ぎ、
析出した3,4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-カ
ルボン酸メチルエステルの結晶を濾取する。

また、先づエーテル洗淨液を濃縮し、残留物を
室温でメタノールに溶解後放置し析出する結晶を濾
取する。これを先に得た結晶と合せ、水洗後、
希アセトンより再結晶すればmp 170~172°C黄色
針状品の3,4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-
カルボン酸メチルエステル16.2gを得る。

b)加水分解工程

3,4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-カルボン
酸メチルエステル8gをジオキサンの10mlに溶解
し、攪拌下25%水酸化ナトリウム水溶液100mlを
加え、5分間室温で反応せしめる。反応液を氷水
300mlに注ぎ、10%硫酸で酸性となし析出する
結晶を濾取し、エタノールより再結晶すれば、淡

ロー-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-2-アセトキ
シ-2,5-ジヒドロフランをエタノール100mlに懸
濁し、酢酸ナトリウム10gを加え1時間還流する。
放冷後結晶を濾取し、エタノールより再結晶すべ
ば、3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキソラン-2-
イル)-5-ニトロフラン12gを得る。

b)加水分解工程

3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)
-5-ニトロフラン12gをエタノール—水(1
:1)の混液220mlに懸濁し、10%硫酸110mlを
加え、90°Cで1時間反応させ、反応後放冷し、析
出する結晶を濾取し、ベンゼン—石油ベンジン
混液より再結晶すれば黄色アリズム品の3,4-ジフ
ェニル-5-ニトロ-2-フランカルボキシアルデヒド
1.0gを得る。mp 153~154°C。

実施例3.

3,4-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1,3-ジオ
キソラン-2-イル)フランから実施例2.a)と同様に
して、黄色結晶の3,4-ビス(4-メトキシフェニル)

-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-ニトロフラン
(mp 180~170°C(分解))を得。ついで実施例2.b)と
同様に加水分解して3,4-ビス(4-メトキシフェニ
ル)-5-ニトロ-2-フランカルボキシアルデヒド。
(mp 151~152°C)を得る。

特許出願人 名 豊 多 賀

over

昭和47年12月15日

特許庁長官 井 土 武 久 殿

1. 事件の表示

昭和47年特許願第24863号

2. 発明の名称

3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン

誘導体の製造法

3. 補正をする者 特許出願人

住所 名古屋市昭和区島田一つ山1-58

氏名 青 名 重 多 賀

4. 補正の対象

明 細 書

5. 補正の内容

タイプ印書による全文訂正明細書を別紙のとおり提出する。

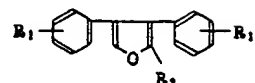
1. 発明の名称

3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン

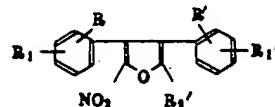
誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

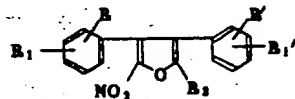
一般式



〔式中、 R_1 および R_1' は同一または異なり水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、 R_2 はホルミル基、または保護されたカルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。〕
で表わされる3, 4-ジフェニル-2-フラン誘導体をニトロ化し、一般式



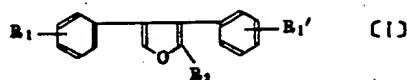
〔式中、 R_1 、 R_1' は前項と同じものであり、 R_2 、 R_2' は同一または異なり水素原子またはニトロ基を、 R_3 は保護されたカルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。〕
で表わされる化合物となし、ついで加水分解することを特徴とする一般式



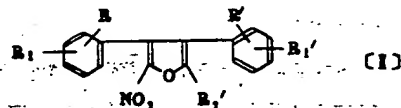
〔式中、 R_1 、 R_1' 、 R_2 、 R_2' は前項と同じものを意味し、 R_3 はカルボキシル基またはホルミル基を意味する。〕
で表わされる3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

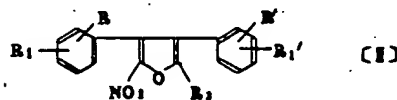
本発明は一般式



〔式中、 R_1 および R_1' は同一または異なり水素原子、低級アルキル基、または低級アルコキシ基を、 R_2 はホルミル基、または保護されたカルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。〕
で表わされる3, 4-ジフェニル-2-フラン誘導体をニトロ化し、一般式



〔式中、 R_1 、 R_1' は前項と同じものであり、 R_2 、 R_2' は同一または異なり水素原子またはニトロ基を、 R_3 は保護されたカルボキシル基あるいはホルミル基を意味する。〕
で表わされる化合物となし、ついで加水分解することを特徴とする一般式



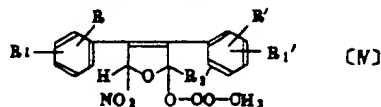
〔式中、 B 、 B' 、 B_1 、 B_1' は前掲と同じものを意味し、 B_2 はカルボキシ基またはホルミル基を意味する。〕

で表わされる 3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フラン誘導体の製造法に関するものである。

ここで保護されたカルボキシ基、ホルミル基とは例えば、低級アルコキシカルボニル基、1, 3-ジオキサラン-2-イル基、あるいはシ(低級アルコキシ)メチル基の如きものである。

本発明によれば、原料の〔I〕を無水酢酸に溶解し、これに無水酢酸と硝酸との混酸からなるニトロ化剤を-30℃で-0℃付近で反応させてニトロ化を行ない、ついで、酸または塩基で加水分解することにより、2位のカルボキシ基またはホルミル基の保護基を脱離させることにより、容易に目的化合物〔II〕を得ることができる。

ニトロ化の結果、一般式



容易に達成することができる。

本発明は〔I〕→〔II〕の経路をとるニトロ化は勿論、〔I〕→〔N〕→〔II〕の経路をとるニトロ化も包含するものである。

かくして得られる目的物〔II〕は新規化合物であり、抗菌作用を有する医薬、動物薬の重要な中間体として有用である。

次に実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

a) ニトロ化工程

3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-カルボン酸メチルエステル 2.5 g を無水酢酸 12.5 g に溶解し、-25℃で攪拌しながら、無水酢酸 15.3 g と発煙硝酸 9.3 g から成る混酸を滴下する。滴下終了後-25℃で1時間30分攪拌をつづけ、反応液を氷水に注入し、析出した結晶を採取、水洗後室温で減圧乾燥する。粗結晶を乾燥

〔式中、 B 、 B' 、 B_1 、 B_1' 、 B_2 は前掲と同じものを意味する。〕

で表わされるニトロ化反応中間体が副生することがあるが、この化合物は、ビリジンの如き塩基、または酢酸カリウム、酢酸ナトリウムの如き塩基性塩の存在下室温ないしは溶媒の沸点温度で処理することにより、容易に〔II〕が得られる。この際用いられる溶媒としてはビリジン、あるいはエタノール、メタノールの如きアルコール類、あるいはジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルの如きエーテル類、または水等が一般に好ましく用いられる。

またニトロ化の際、濃硫酸を共存させると 3, 4 位のフェニル環もニトロ化されることもある。 B_2 がホルミル基である一般式〔I〕の化合物はニトロ化剤中の無水酢酸により、該ホルミル基はジアセトキシメチルの形で保護される。

なお〔I〕と〔II〕の化合物をニトロ化反応混合物より単離するには、通常の分別再結晶法によつて

エーテルで洗浄し、不溶物を希アセトンより再結晶すれば m.p. 158~160℃、無色粒状晶の 3, 4-ジフェニル-5-ニトロ-2-アセトキシ-2, 5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸メチルエステル 2.1 g が得られる。これを 20 倍量の乾燥ビリジンに加えて室温で溶解し、一夜放置後、冷水に注加し、析出した 3, 4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-カルボン酸メチルエステルの粗結晶を採取する。

また、先のエーテル洗浄液を濃縮し、残留物を室温メタノールに溶解後放置し析出する結晶を採取する。これと先に得た粗結晶を合し、水洗後、希アセトンより再結晶すれば m.p. 170~172℃、黄色鱗片状晶の 3, 4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-カルボン酸メチルエステル 1.62 g が得られる。

b) 加水分解工程

3, 4-ジフェニル-5-ニトロフラン-2-カルボン酸メチルエステル 8 g をジオキサン

over

100 mlに溶解し、攪拌下2.5%水酸化ナトリウム水溶液100 mlを加え、5分間室温で反応せしめる。反応液を氷水300 mlに注加し、10%塩酸で酸性となし析出する結晶を採取し、エタノールより再結晶すれば、淡黄色針状晶の3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フロイン7.0 gが得られる。m.p. 259~261℃(分解)。

実施例2

a) エトニ化工程

3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フラン2.4 gを無水酢酸50 mlに懸濁し-30℃~-20℃に冷却下、別に調製した無水酢酸5.6 gと発煙硝酸2.0 gとから成る混酸を滴下する。滴下後-20℃で2時間反応後、多量の氷水中に注加し、10%水酸化ナトリウム水溶液200 mlでほぼ中和し、更に重炭酸ナトリウムを加えて完全に中性にすると結晶状物質が析出する。これを採取し、エタ

ノールにて分別再結晶すればm.p. 141℃(分解)、無色プリズム晶の3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-アセトキシ-2,5-ジヒドロフラン3.0 gとm.p. 150℃(分解)、黄色プリズム晶の3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ニトロフラン1.0 gが得られる。

続いて分別再結晶した3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-2-アセトキシ-2,5-ジヒドロフランをエタノール100 mlに懸濁し、硫酸ナトリウム1.0 gを加え1時間煮沸する。放冷後結晶を採取し、エタノールより再結晶すれば、3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ニトロフラン1.2 gが得られる。

b) 加水分解工程

3,4-ジフェニル-2-(1,3-ジオキ

ソラン-2-イル)-5-ニトロフラン1.2 gをエタノール—水(1:1)の混液220 mlに懸濁し、10%塩酸110 mlを加え、90℃で1時間反応させ、反応後放冷し、析出する結晶を採取し、ベンゼン—石油ベンジン混液より再結晶すれば黄色プリズム晶の3,4-ジフェニル-5-ニトロ-2-フランカルボキシアルデヒド9.0 gが得られる。
m.p. 153~154.5℃。

フランカルボキシアルデヒド、[m.p. 151~152℃]を得る。

特許出願人

吉 名 重 多 賀

実施例3

3,4-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)フランから実施例2 a)と同様にして、黄色結晶の3,4-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-ニトロフラン[m.p. 180~190℃(分解)]を得、ついで実施例2 b)と同様に加水分解して3,4-ビス(4-メトキシフェニル)-5-ニトロ-2-

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)